

# IgA 腎症における Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor 及び Hepatocyte Growth Factor の発現と間質血管新生に対する役割

著者	安藤 重輝
号	1923
発行年	2003
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22415">http://hdl.handle.net/10097/22415</a>

氏 名（本籍）	あん 安      どう 藤      しげ 重      き 輝
学 位 の 種 類	博      士      （ 医      学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第    1 9 2 3    号
学位授与年月日	平 成 15 年   3   月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	IgA 腎症における Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor 及び Hepatocyte Growth Factor の発現と間質血管新生に対する役割

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 伊 藤 貞 嘉      教授 根 東 義 明
	教授 服 部 俊 夫

# 論文内容要旨

## 目 的

腎疾患における腎機能低下は糸球体病変以上に間質病変の程度により相関することが報告されている。以前よりは尿細管間質病変への関心は高まってきているとはいえ、その病態に関してはまだ未知な部分も多い。特に PTC (Peritubular capillary) を中心とした間質の血管系に関する報告は数少なく、形態学的、生理的にその変化を詳細に迫ったものは僅かである。そのような数少ない過去の study を見る限り、間質病変の進行とともに PTC は減少するという報告が多いが、ヒト組織の腎炎標本で間質病変の進行を細かに観察し、それに対応する PTC 数について検討した study は見当たらない。間質病変進行によってもたらされる低酸素状態そのものは、浸潤細胞や尿細管上皮細胞などに対し、血管新生を促す種々のサイトカイン産生を誘導することが知られており、当研究では過去の定説にとらわれず、間質病変の進行と血管新生に関して詳細な検討を加え、血管新生が間質病変進行に関与するかについての検討を行った。

## 方 法

40 歳以下で IgA 腎症と診断された症例 30 例 (男 16 例, 女 14 例, 平均年齢 25.9 歳), エタノール固定, パラフィン包埋した連続切片を使用。コントロールとして minor glomerular change 10 例を使用 (男 5 例, 女 5 例, 平均年齢 19.3 歳)。間質障害の評価は IV 型 collagen の染色ポリュームにより Grade 1 から Grade 4 にそれぞれ分類, 血管新生の評価は血管内皮マーカー CD 34 を用いた酵素抗体法で染色し血管数をカウントした。血管増殖因子 PD-ECGF (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor) の発現の評価についても PD-ECGF 抗体を用いて酵素抗体法で染色。CD 34 と同様にカウントした。また, 強い血管新生誘導能を持つ HGF (hepatocyte growth factor), そのレセプターである C-met, HGF の活性化因子である HGFA (hepatocyte growth factor activator) についてもそれぞれの抗体を用いて免疫染色し, 間質における発現を観察した。

## 結 果

Grade 1 度から 3 度までは, 間質病変の進行が進むにつれ, microvessel の増加がみられたが, 終末像である 4 度においては逆に減少した。浸潤細胞における PD-ECGF 陽性細胞数は間質病変の進行とともに増加したが, 尿細管細胞における PD-ECGF 陽性細胞数は 3 度においてピークを示した。Spearman test において microvessel カウントと有意の相関がみられたのは尿細管細胞における PD-ECGF 陽性細胞数のみであった。HGF, C-met, HGFA は間質病変の程度

が軽いところにはほとんど発現が見られなかったが、間質病変が強く、血管が増生している部位に一致して発現の増加が観察された。

## 結 論

血管新生は腎炎における間質病変の進行に関与することが示唆された。この血管新生には PD-ECGF, HGF といった増殖因子が関係している可能性がある。

## 審 査 結 果 の 要 旨

目的：腎疾患における腎機能低下は糸球体病変以上に間質病変の程度により相関することが報告されている。以前よりは尿細管間質病変への関心は高まってきているとはいえ、その病態に関してはまだ未知な部分も多い。特に PTC (Peritubular Capillary) を中心とした間質の血管系に関する報告は数少なく、形態学的、生理的にその変化を詳細に迫ったものは僅かである。そのような数少ない過去の study を見る限り、間質病変の進行とともに PTC は減少するという報告が多いが、人組織の腎炎標本で間質病変の進行を細かに観察し、それに対応する PTC 数について検討した study は見当たらない。間質病変進行によってもたらされる低酸素状態そのものは、侵潤細胞や尿細管上皮細胞などに対し、血管新生を促す種々のサイトカイン産生を誘導することが知られており、当研究では過去の定説にとらわれず、間質病変の進行と血管新生に関して詳細な検討を加え、血管新生が間質病変進行に関与するかについての検討を行った。

方法：40 歳以下 IgA 腎症と診断された症例 30 例（男 16 例，女 14 例，平均年齢 25.9 歳），エタノール固定，パラフィン包埋した連続切片を使用。コントロールとして minor glomerular change 10 例を使用（男 5 例，女 5 例，平均年齢 19.3 歳）。間質障害の評価は IV 型 collagen の染色ボリュームにより Grade 1 から Grade 4 にそれぞれ分類，血管新生の評価は血管内皮マーカー CD 34 を用いた酵素抗体法で染色し血管数をカウントした。血管増殖因子 PD-ECGF (Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor) の発現の評価についても PD-ECGF 抗体を用いて酵素抗体法で染色。CD 34 と同様にカウントした。また，強い血管新生誘導能を持つ HGF (Hepatocyte Growth Factor)，そのレセプターである C-met，HGF の活性化因子である HGFA (Hepatocyte Growth Factor Activator) についてもそれぞれの抗体を用いて免疫染色し，間質における発現を観察した。

結果：Grade 1 度から 3 度までは，間質病変の進行が進むにつれ microvessel の増加がみられたが，終末像である 4 度においては逆に減少した。侵潤細胞における PD-ECGF 陽性細胞数は間質病変の進行とともに増加したが，尿細管細胞における PD-ECGF 陽性細胞数は 3 度においてピークを示した。Spearman test において microvessel カウントと有意の相関がみられたのは尿細管細胞における PD-ECGF 陽性細胞数のみであった。HGF，c-met，HGFA は間質病変の程度が軽いところにはほとんど発現が見られなかったが，間質病変が強くと，血管増生部位に一致して発現の増加が観察された。

結論：血管新生は腎炎における間質病変の進行に関与することが示唆された。この血管新生には PD-ECGF，HGF といった増殖因子が関係している可能性がある。最終審査の結果，学位に価値するものと判定された。